葡萄糖在目标范围内时间与糖尿病肾脏疾病的相关性分析

舒涛，郭正，王飞，等. 葡萄糖在目标范围内时间与糖尿病肾脏疾病的相关性分析［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0749.

舒涛[1]，郭正[1]，王飞[2]，陈书艳[2*]

1.200092 上海市，上海交通大学医学院附属新华医院全科医学科
2.200092 上海市，上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科
*通信作者：陈书艳，主任医师，博士生导师；E-mail：shuyanchencn@163.com

【摘要】 **背景** 葡萄糖在目标范围内时间（TIR）是近年兴起的糖尿病血糖管理的新指标。研究证实 TIR 与糖尿病慢性并发症存在密切联系。目前对 TIR 与糖尿病肾脏疾病（DKD）的研究主要集中在蛋白尿方面，往往忽视了肾小球滤过率（eGFR）在其中的作用，且对 TIR 评价血糖控制的切点划分的研究较少。**目的** 探讨 TIR 与 DKD 的相关性，进一步分析了 TIR 评价 2 型糖尿病（T2DM）血糖控制的切点划分。**方法** 纳入自 2021 年 7 月到 2021 年 12 月在上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科住院的 T2DM 患者共 214 例，根据尿白蛋白/肌酐比值（UACR）和估算肾小球滤过率（eGFR）结果，将研究对象分为单纯 T2DM 组（n=156）和 DKD 组（n=58），比较分析各组间资料差异，采用二元 logistic 回归分析方法对 TIR 与 DKD 的独立相关性进行分析，进一步采用 40%、70%、85%作为切点将 TIR 分为 4 组，比较分析 4 组间临床资料的分布趋势。**结果** 与单纯 T2DM 组相比，DKD 组患者 DM 病程更长，高血压患病率、SBP 更高，UA、TG 水平更高，血糖控制更差，血糖波动更大，ACEI/ARB 类药物、胰岛素以及 GLP-1RA 类药物使用比例更高（P均＜0.05）。多因素 logistic 回归分析结果显示，在校正了协变量后，TIR 与 DKD 存在独立相关性（P=0.042），进一步根据 TIR 不同切点分组后发现，随着 TIR 升高，HDL-C 越高，HbA_{1c}、TAR、MG 越低，血糖波动越小，胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用比例越高（P均＜0.05），DKD 检出率随 TIR 的下降呈升高趋势（P＜0.001）。多因素 logistic 回归分析结果显示，在校正了协变量后，相较于 TIR1 组，TIR2 组 DKD 检出风险是 TIR1 组的 1.962 倍（P=0.206），TIR3 组 DKD 的风险是 TIR1 组的 5.287 倍（P=0.001），TIR4 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 4.712 倍（P=0.032）。**结论** TIR 与 DKD 发生风险存在独立相关性，随 TIR 上升，DKD 发生率显著下降。

【关键词】葡萄糖在目标范围内时间；2 型糖尿病；糖尿病肾脏疾病；早期预防
【中图分类号】R587

Analysis of correlation between time in range（TIR）and diabetic kidney disease

SHU Tao[1],GUO Zheng[1]，WANG Fei[2]，CHEN Shuyan[2*]
1. Department of General Practice，Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
2. Department of Geriatrics，Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
*Corresponding authors: CHEN Shuyan，Chief Physician，Doctoral supervisor；E-mail：shuyanchencn@163.com

【Abstract】**Background** Time in range (TIR) is a new indicator of glucose management in diabetes mellitus. Studies have confirmed that TIR is closely associated with chronic complications of diabetes. At present, the studies on TIR and diabetic kidney disease (DKD) mainly focus on proteinuria, but often ignore the role of glomerular filtration rate (eGFR) in it, and there are few studies on the cut-off point of TIR in evaluating blood glucose control.**Objective** To explore the correlation between TIR and DKD, and further analyze the appropriate cutting point for TIR to evaluate the glucose control of type 2 diabetes mellitus (T2DM).**Method** A total of 214 T2DM patients hospitalized in The Department of Endocrinology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from July 2021 to December 2021 were enrolled. Based on the results of urinary

albumin/creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), The subjects were divided into T2DM group (*n*=156) and DKD group (*n*=58), and the data differences among each group were compared and analyzed. The independent correlation between TIR and DKD was analyzed by multivariate Logistic regression analysis method, and TIR was further divided into 4 groups with 40%, 70% and 85% as cut points. The distribution trend of clinical data among 4 groups was compared and analyzed. **Results** Compared with the T2DM group, the DKD group had longer duration of diabetes, higher prevalence of hypertension, higher SBP, higher UA and TG levels, worse blood glucose control, higher blood glucose fluctuation, and higher proportion of ARB/ACEI drugs use, insulin and GLP-1RA drugs (ALL $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that TIR was independently correlated with DKD after correction of covariates ($P=0.042$). Further grouping according to different cutting points of TIR showed that with the increase of TIR, the higher HDL-C, the lower HbA_{1c}, TAR and MG, and the smaller blood glucose fluctuation, the higher the proportion of insulin use and GLP-1RA use ($P<0.05$), the detection rate of DKD increased with the decrease of TIR ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that after adjusting covariants, the risk of DKD in the TIR2 group was 1.962 times as great as that in the TIR1 group (P=0.206), that in the TIR3 group was 5.287 times as great as that in the TIR1 group (P=0.001), and that in the TIR4 group was 4.712 times as great as that in the TIR1 group (P=0.032).

【Key words】time in range (TIR); type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; early prevention

前言 糖尿病慢性肾病（DKD）是糖尿病慢性并发症之一，是一种由 DM 引起的慢性肾脏病（CKD），以持续性白蛋白尿排泄增加，和（或）肾小球滤过率（GFR）进行性下降为主要特征，最终可发展为终末期肾脏疾病（ESRD）[1]。血糖控制不理想是发生蛋白尿和(或)进展为 ESRD 的独立危险因素[2]，DKD 的发生发展与血糖控制状况密切相关，对血糖控制不理想的糖尿病患者而言，早期强化血糖控制有利于降低糖尿病并发症发生和发展风险[3, 4]。目前主要采用糖化血红蛋白（HbA_{1c}）作为血糖控制的“金标准”，但在临床实践过程中，HbA_{1c} 也暴露出了无法反映即刻血糖水平和血糖波动等不足[5, 6]。Shrom 等[7]研究还发现，部分患者 HbA_{1c} 难以反映平均血糖水平。此外，HbA_{1c} 还受到年龄、血液系统疾病、怀孕、慢性肾脏疾病和肝脏疾病的影响[8]。因此，如何更全面的评价血糖控制质量便引起了关注。而近年来出现的血糖管理新指标——TIR，为我们提供了解决该问题的思路。在一定范围内，TIR 能有效预测 HbA_{1c} 的波动[9, 10]，此外，TIR 还能反映即刻血糖和血糖波动情况，对于糖尿病患者血糖的早期控制而言，TIR 能提供更具体、更全面、更完整的血糖信息。既往对 TIR 与 DKD 关系的研究主要集中在 TIR 与蛋白尿的发生风险，往往忽略了肾小球滤过率（GFR）在诊断 DKD 方面的价值。一项评估了来自 33 个国家的 T2DM 患者的大型横断面研究发现，白蛋白尿的总体患病率为 49%，eGFR<60ml/min per1.73m^2 的患病率约为 22%，这两种情况都与肾脏疾病发生风险有关[11]。然而，蛋白尿与 eGFR 下降并不完全相关。赵文惠等[12]研究发现 T2DM 患者的微量白蛋白尿与 eGFR 之间的相关性无统计学差异，尿微量白蛋白无法完全反映 eGFR 变化情况。路长安等[13]对社区 102 例 T2DM 患者进行 5 年随访后发现，约 43.9%的患者尿蛋白排泄率与 eGFR 进展不平行。因此，本研究同时以 UACR 与 eGFR 作为 DKD 分组依据，力求更准确的反映 TIR 与 DKD 的关系，旨在为早期预防 DKD 的发生发展提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入自 2021 年 7 月到 2021 年 12 月在上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科住院的 T2DM 患者共 214 例。该研究经上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理学委员会论证批准（伦理审批号：XHEC-D-2022-087），研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准：①年龄≥18 周岁；②符合 1999 年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）糖尿病诊断标准；③能完整获取临床资料；④患者知情同意。

1.1.2 排除标准：①其他类型糖尿病；②严重肝肾损害者或已有其他可能导致出现尿蛋白或肾小球滤过率下降的疾病（如恶性肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫疾病者）；③近期有重大外伤、骨折、外科手术、感染等急性应激状态者或发生过急性心肌梗死、心力衰竭以及脑卒中等心脑血管意外者；④近期使用过肾毒性药物者，或服用利尿剂、降尿酸等影响肾小球滤过率药物者；⑤近期出现糖尿病急性并发症者。

1.2 研究方法 通过患者入院病史记录收集患者性别、年龄、DM 病程、高血压患病情况、服用药物情况等。记录入院时血压（mmHg）、身高（m）、体重（kg）、腰围（cm）等情况。血压由专人用同一型号电子血压计测量血压，计算体质指数（BMI），BMI=体重（kg）/身高 ^{2}（m^2）。所有受检者规律用药，入院次日晨空腹（禁饮食 8~12h）抽取外周静脉血样本，采用全自动生化分析仪(7104 型，Hitachi，日本)测定血尿酸（UA）、血肌酐（Scr）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），采用高效液相色谱法(HA-8150，Arkray，日本)检测糖化血红蛋白（HbA_{1c}），eGFR 由检验科根据肾脏病饮食改良(MDRD)公式：eGFR＝175×(血肌酐/88.4) $^{-1.234}$×年龄 $^{-0.179}$(女性×0.79)计算得出。收集患者随机尿，采用免疫比浊法得出尿白蛋白/肌酐比值（UACR）。所有纳入人群均由内分泌科医生佩戴回顾性 CGM 系统，行标准化饮食，进行连续 72h 的皮下组织液葡萄糖监测。监测结束后计算 TIR、葡萄糖高于目标范围内时间（TAR）、葡萄糖低于目标范围内时间（TBR）、平均葡萄糖（MG）、血糖标准差（SDBG）、平均血糖波动幅度（MAGE）、血糖变异系数（CV）、最大血糖波动幅度（LAGE）。

1.3 分组方法 依据中国糖尿病肾脏疾病临床诊疗指南[1]，根据研究人群 UACR 和 eGFR 水平，将研究人群分为 DKD 组(UACR≥30mg/g 和/或 eGFR＜60ml/min per 1.73m^2)和单纯 T2DM 组（UACR＜30mg/g 和 eGFR≥60ml/min per 1.73m^2）；将 UACR 分为 UACR 正常组（UACR＜30mg/g）和 UACR 异常组（UACR≥30mg/g）。根据戴冬君等[14]对 TIR 评价 T2DM 血糖控制情况的适宜切点分析，采用 40%、70%、85%做为 TIR 切点将研究人群分为 4 组：TIR1 组（TIR＞85%）、TIR2 组（70%＜TIR≤85%）、TIR3 组（40%＜TIR≤70%）、TIR4 组（TIR≤40%）。

1.4 统计学方法 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量使用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，非正态分布的连续变量使用中位数（四分位数）[M（P_{25}, P_{75}）]表示，计数资料以例（百分比）[n（%）]表示；两组间符合正态分布且方差齐者的连续变量采用 t 检验，正态分布但方差不齐或非正态分布的连续变量采用非参数秩和检验，计数资料采用卡方检验；正态分布的连续变量的趋势检验采用 ANOVA 线性趋势分析，非正态分布的连续变量的趋势检验采用 Jonckheere-Terpstra 检验，计数资料在组间的趋势通过 Cochran-Armitage 趋势检验进行分析。两变量间的相关性采用 Spearman 相关性分析。通过二元 logistic 回归分析来评估 TIR 与 DKD 的独立相关性。以 P＜0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 DKD 分组结果

2.1.1 研究对象临床资料特征分布 共纳入 T2DM 患者 214 例，男性占比 60.7%（n=130），女性占比 39.3%（n=84），年龄（63.3±10.2）岁，DM 病（12.8±8.3）年。将受试者分为单纯 T2DM 组和 DKD 组，两组的临床资料特征分布见表 1。两组间 DM 病程、高血压患病情况、高血压病程、SBP、UA、TG、HDL-C、HbA_{1c}、TIR、TAR、MG、SDBG、LAGE、ACEI/ARB 类药物使用、胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用差异有统计学意义（P＜0.05），两组间年龄、性别、DBP、BMI、腰围、吸烟史、饮酒史、Scr、TC、LDL-C、TBR、MAGE、CV、他汀类药物使用、非他汀类降脂药物使用以及口服降糖药使用差异无统计学意义（P＞0.05）。

表 1 单纯 T2DM 与 DKD 组临床资料的基本特征分布[M（P25,P75）、（x±s）、n（%）]

Table 1 Basic characteristics of clinical data in T2DM and DKD group[M（P25,P75）、（x±s）、n（%）]

组别	例数（n）	年龄（岁）	性别（男/女，%）	糖尿病病程（年）	高血压患病情况	高血压病程（年）	SBP（mmHg）
单纯 T2DM 组	156	64.0（58.0,69.0）	60.9/39.1	10.0（5.0,19.5）	71（45.5）	0.0（0.0,10.0）	130.0（119.0,138.0）
DKD 组	58	65.0（58.0,71.0）	60.3/39.7	20.0（10.0,20.0）	36（62.1）	3.5（0.0,20.0）	139（132.0,147.3）
$t/Z/x^2$		1.445	0.005	4.545	4.636	2.203	3.918
P		0.148	0.941	＜0.001	0.031	0.028	＜0.001

组别	例数（n）	TC（mmol/L）	DBP（mmHg）	BMI（kg/m²）	腰围（cm）	吸烟史	饮酒史

单纯T2DM组	156	4.4±1.1	77.0（71.0,82.8）	24.4（22.1,26.1）	92.0（86.0,98.0）	24（15.4）	5（3.2）
DKD组	58	4.4±1.1	76.0（71.8,84）	24.6（22.7,26.2）	92.0（88.0,98.3）	8（13.8）	3（5.2）
$t/Z/x^2$		-0.155	0.041	0.758	0.685	0.084	0.072
P		0.877	0.967	0.449	0.493	0.772	0.788

组别	例数（n）	TG（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	TIR（%）	TAR（%）	TBR（%）
单纯T2DM组	156	1.3（1.0,1.9）	1.0（0.9,1.2）	2.7±0.9	85.7（70.3,96.0）	12.6（2.8,28.8）	0.0（0.0,0.2）
DKD组	58	1.7（1.1,2.5）	0.9（0.8,1.1）	2.6±0.9	65.2（48.7,81.4）	32.2（15.9,49.3）	0.0（0.0,0.0）
$t/Z/x^2$		2.337	-2.633	0.644	-4.794	4.78	-1.535
P		0.019	0.008	0.520	＜0.001	＜0.001	0.125

组别	例数（n）	UA（umol/L）	HbA_{1c}（%）	MG（mmol/L）	SDBG（mmol/L）	MAGE（mmol/L）	LAGE（mmol/L）	CV（%）
单纯T2DM组	156	311.2±77.9	8.5（7.3,10.2）	7.7（6.8,8.9）	1.5（1.2,1.9）	2.7（2.2,3.7）	8.1（6.5,10.9）	18.2（15.3,22.0）
DKD组	58	336.1±79.4	9.5（8.2,10.7）	8.9（7.6,10.1）	1.7（1.2,2.2）	3.0（2.1,3.8）	10.5（8.0,12.4）	18.5（14.1,23.9）
$t/Z/x^2$		-2.067	2.907	3.768	2.189	0.918	3.377	-0.017
P		0.043	0.004	＜0.001	0.029	0.359	0.001	0.986

组别	例数（n）	ACEI/ARB类	他汀类	非他汀类降脂药	胰岛素	GLP-1RA类	口服降糖药	SGLT-2i类
单纯T2DM组	156	40（25.6）	57（36.5）	8（5.1）	121（77.6）	22（14.1）	146（93.6）	92（59.0）
DKD组	58	23（39.7）	22（37.9）	4（6.9）	54（93.1）	16（27.6）	55（94.8）	34（58.6）
$t/Z/x^2$		3.997	0.035	0.027	6.851	5.264	0.114	0.002
P		0.046	0.851	0.869	0.009	0.022	0.736	0.963

注：ACEI/ARB为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂。GLP-1RA为胰高血糖素样肽-1受体激动剂；SGLT-2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂。

2.1.2 TIR与DKD的logistic回归分析　以是否存在DKD风险（赋值：是=1，否=0）为因变量，以TIR（赋值：实测值）作为自变量，在校正了协变量（性别、年龄、病程、高血压患病情况、高血压病程、Scr、UA、BMI、SBP、TG、HDL-C、HbA1c、SDBG、LAGE、ACEI/ARB类药物使用、胰岛素使用以及GLP-1RA使用）后进行多因素logistic回归分析，结果显示，TIR是发生DKD风险的影响因素[*OR*=0.976,95%*CI*（0.953,0.999），*P*=0.042]。亚组分析结果显示，未使用ACEI/ARB类药物的人群，TIR与DKD具有显著相关性，而在使用该药物人群中，TIR与DKD相关性无统计学差异，见表2。

表2 多因素Logistic回归法分析TIR与DKD发生风险的关系

Table 2 The relationship between TIR and DKD was analyzed by multivariate Logistic regression

变量	*β*	*SE*	*Wald* x^2	*P*	*OR*	95%*CI*
总人群						
模型 1	-0.034	0.007	20.268	<0.001	0.967	0.953~0.981
模型 2	-0.025	0.009	7.923	0.005	0.976	0.959~0.992
模型 3	-0.026	0.012	4.963	0.026	0.974	0.952~0.997
模型 4	-0.025	0.012	4.152	0.042	0.976	0.953~0.999
亚组[a]						
是否使用 ACEI/ARB 类						
否（n=151）	-0.026	0.011	5.575	0.018	0.974	0.953~0.996
是（n=63）	-0.017	0.022	0.654	0.419	0.983	0.942~1.025

注：模型 1 为未调整因素的结果；模型 2 为调整性别、年龄、糖尿病病程、高血压患病情况、高血压病程、Scr、UA、BMI、SBP、TG、HDL-C 后的结果，模型 3 为模型 2+HbA1c、SDBG、LAGE 后的结果，模型 4 为模型 3+ACEI/ARB 类药物使用、胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用后结果。亚组[a]采用模型 2 分析。ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂。

2.2 TIR 分组结果分析

2.2.1 研究对象临床资料特征分布情况 进一步将受试者根据 TIR 水平分为 4 组，各组间临床资料特征分布见表 3。4 组间的 DM 病程、HDL-C、HbA1c、eGFR、异常 UACR、TAR、MG、SDBG、MAGE、LAGE、CV、胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用情况差异有统计学意义（所有趋势 *P*<0.05）。高血压患病率、SBP、DBP、BMI、腰围、Scr、UA、TC、TG、LDL-C、eGFR、TBR、ARB/ACEI 使用、他汀类降脂药使用、非他汀类降脂药使用以及口服降糖药使用差异无统计学意义（所有趋势 *P*>0.05）。

表 3 T2DM 患者根据 TIR 水平分组后各组基本特征[M（P25,P75）、（±s）、n（%）]

Table 3 Basic characteristics of T2DM patients grouped according to TIR level[M（P25,P75）、（x±s）、n（%）]

组别	例数（n）	糖尿病病程（年）	高血压患病率（%）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）
TIR>85%	90	9.5（4.0,14.3）	43（47.8）	4.4±1.0	1.3（1.0,2.0）	1.0（0.9,1.2）	2.8±0.9
85%≥TIR>70%	51	12.0（8.0,20.0）	24（47.1）	4.2±1.1	1.3（0.9,1.7）	1.0（0.9,1.2）	2.5±0.9
70%≥TIR>40%	57	17.0（10.0,20.0）	30（52.6）	4.4±1.2	1.5（1.0,2.1）	1.0（0.8,1.2）	2.7±1.0
TIR≤40%	16	19.0（10.0,20.0）	10（62.5）	4.5±1.3	2.3（1.0,2.8）	0.9（0.8,1.0）	2.6±0.8
F/Z/x^2		5.351	1.061	0.356	0.922	-2.171	0.053
趋势 *P* 值		<0.001	0.303	0.552	0.357	0.03	0.817

组别	例数（n）	eGFR（ml/min per 1.73m²）	HbA1c（%）	DKD[n（%）]	TAR（%）	TBR（%）
TIR>85%	90	107.1±22.4	7.8±1.4	11（12.2）	3.6（0，7.8）	0.0（0.0，0.1）
85%≥TIR>70%	51	118±24.3	9.4±1.7	12（23.5）	21.4（16.4，24.7）	0.0（0.0，0.0）
70%≥TIR>40%	57	102.3±30.2	10.0±1.7	27（47.4）	38.7（33.1，47.8）	0.0（0.0，0.5）
TIR≤40%	16	88.3±31.3	10.5±1.8	8（50.0）	73.9（62.8，84.3）	0.0（0.0，0.0）

$F/Z/x^2$		11.447	43.192	24.865	14.858	-0.978
趋势 *P* 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.328

组别	例数（n）	MG（mmol/L）	SDBG（mmol/L）	MAGE（mmol/L）	LAGE（mmol/L）	CV（%）
TIR>85%	90	6.9±0.8	1.2（0.9,1.4）	2.4（1.8，2.8）	6.6（5.7,7.9）	17.2（14.5,18.7）
85%≥TIR>70%	51	8.1±0.9	1.9（1.4,2.0）	3.3（2.6,4.4）	10.0（8.7,11.6）	22.0（18.2,25.8）
70%≥TIR>40%	57	9.2±1.4	1.9（1.5,2.4）	3.2（2.4,4.2）	11.5（9.5,14.0）	21.0（15.6,24.9）
TIR≤40%	16	11.9±1.2	2.2（1.6,2.6）	3.8（2.7,4.8）	12.0（10.1,14.0）	16.9（13.3,23.3）
$F/Z/x^2$		316.998	9.617	6.397	10.337	3.425
趋势 *P* 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

组别	例数（n）	ACEI/ARB 类	胰岛素	GLP-1RA	口服降糖药物	SGLT-2i 类
TIR>85%	90	25（27.8）	63（70.0）	13（14.4）	85（94.4）	53（58.9）
85%≥TIR>70%	51	18（35.3）	45（88.2）	4（7.8）	48（94.1）	31（60.8）
70%≥TIR>40%	57	12（21.1）	51（89.5）	14（24.6）	54（94.7）	32（56.1）
TIR≤40%	16	8（50.0）	16（100.0）	7（43.8）	14（87.5）	10（62.5）
$F/Z/x^2$		0.246	13.718	7.441	0.351	0.003
趋势 *P* 值		0.620	<0.001	0.006	0.553	0.954

注：ACEI/ARB 为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂。GLP-1RA 为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂；SGLT-2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂。

2.2.2 DKD 在不同 TIR 组的分布情况 在研究人群中，共有 58 例（27.1%）患者分为 DKD 组，DKD 患病情况随 TIR 的下降呈逐渐升高趋势，其中，DKD 在 TIR1 组中患病率为 12.2%（11/90），在 TIR2 组中患病率为 23.5%（12/51），在 TIR3 组中患病率为 47.4%（27/57），在 TIR4 组中患病率为 50.0%（8/16）（趋势 *P*<0.001），见图 1。

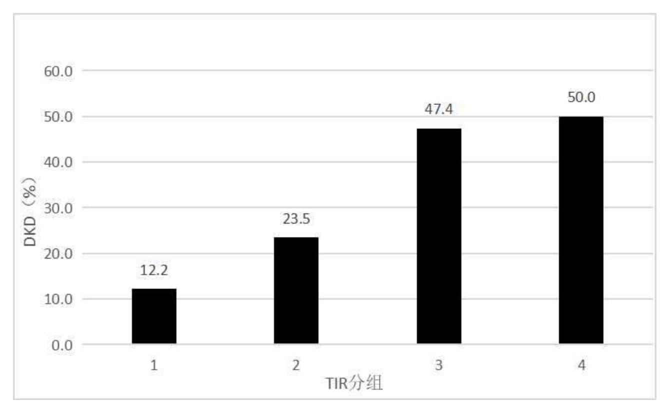


图 1 不同 TIR 组 DKD 分布情况

Figure 1 Distribution of DKD in different TIR groups

2.2.3 eGFR 平均值在不同 TIR 组的分布情况　在研究人群中，eGFR 总体平均值为 107.2±26.9mL/min per 1.73m^2，各组 eGFR 平均值随 TIR 降低呈先升高后下降的趋势，其中 TIR1 组 eGFR 为 107.1±22.4 mL/min per 1.73m^2，TIR2 组为 118.9±24.3mL/min per 1.73m^2，TIR3 组为 102.3±30.2mL/min per 1.73m^2，TIR4 组为 88.3±31.3mL/min per 1.73m^2（趋势 P＜0.001），见图 2。

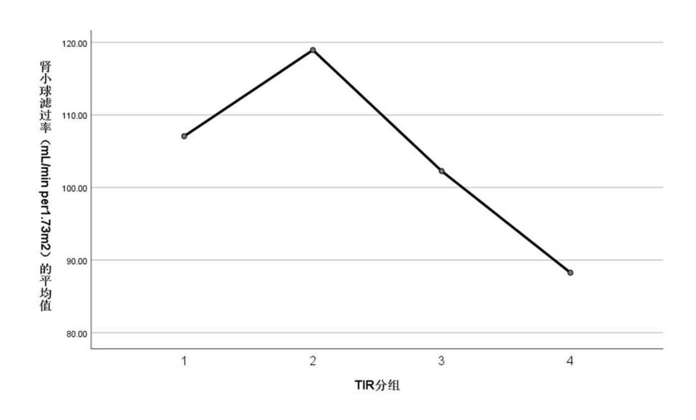


图 2 不同 TIR 组 eGFR 分布情况

Figure 2 Distribution of eGFR in different TIR groups

2.2.4 TIR 分组与 DKD 发生风险的 logistic 回归分析　以是否存在 DKD 风险（赋值：是=1，否=0）为因变量，以 TIR 分组[赋值：TIR1 组（TIR＞85%）=1，TIR2 组（70%＜TIR≤85%）=2，TIR3 组（40%＜TIR≤70%）=3，TIR4 组（TIR≤40%）=4]为自变量，在未调整混杂因素下进行二元 Logistic 回归分析，结果显示，相较与 TIR1 组，TIR2 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 2.210 倍[*OR*=2.210,95%*CI*（0.895,5.455），*P*=0.085]，TIR3 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 6.464 倍[*OR*=6.464,95%*CI*（2.854,14.638），*P*＜0.001]），TIR4 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 7.182 倍[*OR*=7.182,95%*CI*（2.239,23.034），*P*=0.001]（趋势 *P*＜0.001）；调整了性别、年龄、DM 病程、BMI、高血压患病情况、LDL-C、SBDG、ACEI/ARB 类药物使用、GLP-1RA 类药物使用后进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，相较与 TIR1 组，TIR2 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 1.962 倍[*OR*=1.962,95%*CI*（0.690,5.578），*P*=0.206]，TIR3 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 5.287 倍[*OR*=5.287,95%*CI*（1.897,14.737），*P*=0.001]，TIR4 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 4.712 倍[*OR*=4.712,95%*CI*（1.143,19.424），*P*=0.032]（趋势 *P*=0.010），见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归法分析 TIR 分组与 DKD 发生风险的关系

Table 4 The relationship between TIR groups and DKD was analyzed by multivariate Logistic regression

变量	DKD						
	β	*SE*	*Wald* x^2	*OR*	95%*CI*	*P* 值	趋势 *P* 值
模型 1							＜0.001
TIR1				1.000			
TIR2	0.793	0.461	2.958	2.210	0.895~5.455	0.085	
TIR3	1.866	0.417	20.023	6.464	2.854~14.638	＜0.001	
TIR4	1.972	0.595	10.994	7.182	2.239~23.034	0.001	
模型 2							0.008
TIR1				1.000			
TIR2	0.487	0.488	0.996	1.754	0.625~4.233	0.318	
TIR3	1.412	0.447	9.959	4.104	1.707~9.863	0.002	
TIR4	1.485	0.634	5.493	4.416	1.275~15.295	0.019	
模型 3							0.009
TIR1				1.000			

TIR2	0.632	0.527	1.437	1.882	0.669~5.290	0.231	
TIR3	1.589	0.513	9.604	4.900	1.793~13.387	0.002	
TIR4	1.707	0.706	5.846	5.512	1.382~21.992	0.016	
模型 4							0.010
TIR1				1.000			
TIR2	0.674	0.533	1.597	1.962	0.690~5.578	0.206	
TIR3	1.665	0.523	10.138	5.287	1.897~14.737	0.001	
TIR4	1.550	0.723	4.602	4.712	1.143~19.424	0.032	

注：模型 1 为未调整因素的结果，模型 2 为调整性别、年龄、DM 病程、高血压患病情况、BMI、LDL-C 后的结果，模型 3 为模型 2+SDBG 后的结果，模型 4 为模型 3+ACEI/ARB 类药物使用、GLP-1RA 使用后的结果。

3 讨论

本研究通过同时将 UACR 与 eGFR 纳入 DKD 组与 TIR 进行分析，结果表明，与单纯 T2DM 组相比，DKD 组患者 DM 病程、高血压病程更长，高血压患病率、SBP 更高，UA、TG 水平更高，血糖控制更差（HbA_{1c}、TAR、MG 更高，TIR 更低），血糖波动更大（SDBG、LAGE 更高），ACEI/ARB 类药物使用、胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用比例更高，多因素 logistic 回归分析显示，在校正混杂因素后，TIR 与 DKD 发生风险独立相关，为排除 ACEI/ARB 类药物对蛋白尿的影响，通过亚组分析发现，在未使用 ACEI/ARB 类药物的人群当中，TIR 与 DKD 具有显著相关性，而在使用该药物人群中，TIR 与 DKD 相关性无统计学差异，这与 ACEI/ARB 类药物能降低尿蛋白有关。进一步采用 40%、70%、85%为切点对 TIR 进行分组分析后发现，TIR 越高的患者，其 DM 病程越短，HDL-C 越高，血糖控制越好（HbA1c、TAR、MG 越低），血糖波动（SDBG、MAGE、LAGE、CV）越小，胰岛素使用以及 GLP-1RA 使用比例越低，随 TIR 降低，DKD 发生风险明显降低。多因素 logistic 回归分析显示，在校正混杂因素后，与相较与 TIR1 组，TIR2 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 1.962 倍（P=0.206），TIR3 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 5.287 倍（P=0.001），TIR4 组发生 DKD 的风险是 TIR1 组的 4.712 倍（P=0.032）（趋势 P=0.010）。以上结果表明，在 2 型糖尿病患者中，TIR 能同时反映血糖控制水平和血糖波动情况，随 TIR 升高 DKD 发生风险显著下降，采用 40%、70%、85%为切点对 TIR 进行划分，可用于对 DKD 发生风险进行区分。

已有研究报道，TIR 与 DKD 的发生发展密切相关。Beck 等[15]研究发现 TIR 与微量蛋白尿显著相关，TIR 每减少 10%，发生微量白蛋白尿的风险就增加 40%。Yoo 等[8]研究也证实了该结论，在调整了协变量（年龄、性别、BMI、SBP、TG、LDL-C、ACEI/ARB 使用、SGLT-2i 使用、CKD、糖尿病病程、CV）后，TIR 与蛋白尿发生独立相关。与之相比，本研究同时考虑了蛋白尿与 eGFR 对 DKD 的影响，更全面的说明了 TIR 与 DKD 的独立相关性。2019 年 TIR 国际共识[16]提出将 TIR＞70%作为 DM 患者血糖的控制目标，但是，目前的研究大多采用 TIR 四分位数分组来评价 TIR 与糖尿病慢性并发症发生风险，但由于不同受试人群其 TIR 分布情况不同，四分位数往往不同，因此，如何进行具体的 TIR 切点划分值得进一步探讨。戴东君等[14]研究发现，应用 40%、70%、85%作为 TIR 切点可对 2 型糖尿病患者的异常颈动脉内膜中层厚度（CIMT）和糖尿病视网膜病变（DR）发生风险进行有效区分，提出以 TIR 40%、70%、85%作为血糖控制"差"、"达标"、"优"的切点。本研究采用该切点划分对 TIR 与 DKD 发生风险的相关性进行了进一步探讨，结果显示，相较于 TIR1 组（TIR＞85%），TIR2 组（70%≤TIR＜85%）的 DKD 发生风险无统计学差异，因此，关于血糖控制"优"的切点未来还需更进一步的研究。同时，分析 eGFR 在不同 TIR 组分布情况结果表明，eGFR 在 TIR1 组与 TIR2 组间呈上升趋势，可能原因是在血糖控制良好（TIR＞70%）的患者中，糖代谢紊乱导致的微血管病变对 eGFR 的影响较少，而血糖升高可引起血浆渗透压上升，从而导致了 eGFR 升高，而在 TIR2 组至 TIR4 组，eGFR 呈下降趋势，说明当血糖状况长期控制不达标（TIR＜70%）的情况下，糖代谢紊乱导致的微血管病变更加严重，从而使 eGFR 呈明显下降趋势。本研究发现，在 TIR 分组模型 4 中，TIR4 组发生风险较 TIR3 组发生风险低，其原因可能是由于随 TIR 降低 GLP-1RA 类药物使用比例明显增高的结果，有荟萃分析表明，GLP-1RA 可减少肾脏复合终点事件（新发大量蛋白尿、肾小球滤过率下降、终末期肾病、死亡）17%[17]。

本研究尚未发现 TIR 与 DKD 之间存在相关性的确切机制，但高血糖、血糖波动和血脂紊乱可能为两者间相关的原因。高血糖可通过多种途径导致糖尿病患者循环内皮祖细胞（EPCs）数量减少和功能受损，从而引起血管内皮细胞损伤，通过多元醇通路活化、糖基化终产物形成增加、蛋白激酶 C 活化等机制影响血管内皮细胞功能，加重糖尿病血管病变[18, 19]。血糖波动主要通过氧化应激的激活，损伤内皮细胞，加重炎症改变从而导致血管损伤，增加 DM 并发症风险[20]。脂质累积可诱导氧化应激，释放炎症因子和生长因子从而导致肾小球损伤[21]。另外，脂蛋

白可竞争性抑制纤溶酶活性，通过肾内血管血栓形成，加重肾脏缺血、缺氧而引起肾小管损伤，高脂血症还可通过加重胰岛素抵抗，引起高胰岛素血症，通过血管紧张素 II 间接对肾脏产生损伤[22]。本研究结果表明，TIR 越高，高血糖水平则越低，血糖波动越少，HDL-C 水平越高，因此，将 TIR 控制在较高水平，能有效降低 DKD 发生风险。

本研究证实了 TIR 与 DKD 存在独立相关性，采用 40%、70%、85%为切点对 TIR 划分可用于区分 DKD 发生风险，更高的 TIR 能有效降低 DKD 发生风险。综上所述，在常规进行 HbA_{1c} 检测的同时，监测 TIR 能更全面的反映血糖控制情况，有助于早期强化控制血糖，早期预防 DKD。本研究尚存在一定的局限性。第一，由于本研究是单中心研究，样本量较少，尤其是 eGFR＜60ml/min per 1.73m^2 样本量较少，导致无法深入研究 TIR 与 eGFR 下降的关联性；第二，本研究为回顾性研究，无法跟踪 TIR 与 DKD 发生发展的因果关系；第三，本研究的受试者行 CGM 监测时按照住院病人标准化饮食进行，可能无法反映日常饮食下患者血糖情况；第四，TIR 国际共识[16]指出，14 天 CGM 结果更能反映长期血糖控制情况，而本研究采用 3 天的 CGM 监测，可能需要更长时间的 CGM 监测对该结果进行进一步验证。此外，在部分基层医疗机构中，CGM 技术可能未能普及，但有研究表明[23]，通过测量七点血糖计算得出的 TIR 与糖尿病并发症同样存在相关性，后续可在基层医疗机构进行相关研究，通过指尖血糖测量，提高 TIR 在糖尿病并发症早期预防的使用范围。因此，未来尚需进一步展开多中心、大样本、前瞻性研究以证实上述结果的可靠性。

作者贡献：舒涛进行文章的构思与设计、数据管理、统计学处理、结果的分析与解释、论文撰写，对文章整体负责；舒涛、郭正进行数据收据、整理；舒涛、郭正、陈书艳进行研究的实施和可行性分析；舒涛、王飞、陈书艳进行文章的修订，负责文章的质量控制及审校，监督管理。

本文无任何利益冲突。

参考文献

[1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

[2] ZHOU B, ZOU H, XU G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(6): 919-28.

[3] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-53.

[4] LAFFEL L M, KANAPKA L G, BECK R W, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020, 323(23): 2388-96.

[5] 苏青. 浅谈成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(1): 13-6.

[6] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 01): 1-12.

[7] SHROM D, SARWAT S, ILAG L, et al. Does A1c consistently reflect mean plasma glucose? [J]. J Diabetes, 2010, 2(2): 92-6.

[8] YOO J H, CHOI M S, AHN J, et al. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Time in Range, Other Core Metrics, and Albuminuria in Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(10): 768-76.

[9] PETERSSON J, AKESSON K, SUNDBERG F, et al. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study [J]. Pediatr Diabetes, 2019, 20(3): 339-44.

[10] RODBARD D. Glucose Time In Range, Time Above Range, and Time Below Range Depend on Mean or Median Glucose or HbA1c, Glucose Coefficient of Variation, and Shape of the Glucose Distribution [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(7): 492-500.
[11] PARVING H H, LEWIS J B, RAVID M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective [J]. Kidney Int, 2006, 69(11): 2057-63.
[12] 赵文惠, 王燕磊, 帅瑛, et al. 微量白蛋白尿与 2 型糖尿病患者肾小球滤过率下降的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 8): 542-7.
[13] 路长安, 王健, 罗金兵, et al. 社区 2 型糖尿病患者肾小球滤过率与尿白蛋白水平变化的随访研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 18): 2275-80.
[14] 戴冬君, 陆静毅, 张磊, et al. 应用葡萄糖在目标范围内时间评价 2 型糖尿病血糖控制情况的适宜切点分析[J] 中华医学杂志, 2020, 100(38): 2990-6.
[15] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials [J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 400-5.
[16] BATTELINO T, DANNE T, BERGENSTAL R M, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range [J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1593-603.
[17] KRISTENSEN S L, RORTH R, JHUND P S, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10): 776-85.
[18] KANG H, MA X, LIU J, et al. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction [J]. Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(5): 381-94.
[19] PAPACHRISTOFOROU E, LAMBADIARI V, MARATOU E, et al. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020(7489795.
[20] SKRHA J, SOUPAL J, SKRHA J, JR., et al. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016, 17(1): 103-10.
[21] 吕玲. 葡萄糖目标范围内时间与 2 型糖尿病肾脏疾病的相关性研究 [D]; 吉林大学, 2021.
[22] 高雨梅, 康文娟. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病与血脂紊乱的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(17): 3180-3.
[23] SHENG X, XIONG G H, YU P F, et al. The Correlation between Time in Range and Diabetic Microvascular Complications Utilizing Information Management Platform [J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020(8879085.